

# Zmiany właściwości farmakokinetycznych leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów krytycznie chorych

Agnieszka Cios<sup>1</sup>, Łukasz Hońdo<sup>2</sup>, Anna Wesołowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji Klinicznej, Polska

<sup>2</sup> Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Agnieszka Cios, Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum,  
Wydział Farmaceutyczny,  
Zakład Farmacji Klinicznej,  
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków,  
e-mail: agnieszka.cios@uj.edu.pl

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.01.10

Zaakceptowano: 2020.01.31

Opublikowano: 2020.02.15

## DOI

10.32383/farmopol/117712

## ORCID

Agnieszka Cios (ORCID iD: 0000-0003-1743-350X)

Anna Wesołowska (ORCID iD: 0000-0003-2383-3278)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Changes in pharmacokinetic properties of antibacterial drugs in critically ill patients

Critically ill patients are at high risk of developing a life-threatening infection leading to severe shock and, as a consequence, multi-organ failure and even death. Optimal antimicrobial therapy, especially in the first 48 hours, is crucial to increasing patients' chances of survival. However, effective drug dosing is problematic because pathophysiological changes associated with the critical state of a disease affect their pharmacokinetic properties, mainly those drugs that are hydrophilic in nature. Concentrations of these drugs may be elevated in critically ill patients, mainly because of decreased renal clearance due to renal failure/damage. Conversely, antimicrobial concentrations may decrease due to increased volume of distribution and increased renal clearance, caused by the systemic inflammatory response syndrome, capillary leakage, reduced drug binding, intravenous fluids and inotropic drugs used. The frequency of simultaneous occurrence of numerous complications that may affect pharmacokinetic properties of drugs is excessively complicated by predicting their therapeutic concentrations. In general, situations where antimicrobial concentrations in serum of critically ill patients are too low dominate in clinical settings. And obtaining inappropriate plasma concentrations of patients is clinically important because it leads to ineffective eradication of pathogenic microorganisms and a lack of clinical improvement. In addition, too low drug levels trigger the development of multi-drug resistance, which is not only a medical but also a socio-economic problem. One of the major solutions to this problem seems to be the widespread use of plasma drug monitoring for individual adjustment of the dosage of antimicrobial drugs in a particular patient's clinical condition. However, despite the successful implementation of the beta-lactam antibiotic monitoring program in critically ill patients in Poland, several problems remain to be solved, such as insufficient documentation of the advantage of such a procedure and its clinical success, the lack of necessary technical preparation and specialist knowledge of medical staff in hospitals, which has an impact for the time of determining the concentration of antibacterial drugs in the patient plasma, even the possibility of monitoring drug

concentration therapy does not solve the problem of obtaining the most optimal pharmacokinetic–pharmacodynamic indicators that determine the dosage selection. One solution, though not without its drawbacks, is to use population models to calculate the dosage of antimicrobial drugs. These models should take into account the state of mechanical ventilation, diagnostic category and glomerular filtration of the patient. However, also in such model preparation, there are problems such as the state of patients' kidney function, which may show large fluctuations and require frequent monitoring of creatinine, which is associated with additional work and time input, capillary leak affecting the value of distribution volume. The above pathophysiological changes significantly impede the development of appropriate models that would be adequate for use in optimization of the antimicrobial dosage in critically ill patients.

**Keywords:** Antimicrobial agents, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Intensive care unit, Sepsis, Organ failure.

© Farm Pol, 2020, 76 (1): 33–46

## Wstęp

Efektywność prowadzonej terapii u pacjenta krytycznie chorego, czyli zapewnienie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia, zależy od właściwego, dostosowanego do jego stanu klinicznego wyboru sposobu dawkowania leku. Zasadniczo dawki leków wyznaczane są w badaniach przeprowadzanych u zdrowych ochotników i/lub pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby. Następnie opracowane dawki leku/ów są ekstrapolowane w celu zastosowania u krytycznie chorych pacjentów. Takie ekstrapolacje zakładają porównywalne zmiany farmakokinetyczne (PK) i farmakodynamiczne (PD) działania leków u pacjentów w stanie krytycznym w porównaniu z powyżej wspomnianymi ochotnikami/pacjentami. Szczególnie pacjenci oddziałów intensywnej opieki medycznej (OIOM) mogą wykazywać wiele zaburzeń narządowych, prowadzących do patologicznych zmian w organizmie, wpływających na właściwości farmakokinetyczno–farmakodynamiczne (PK/PD) substancji leczniczych. Uzyskanie u tych pacjentów optymalnego stężenia leku we krwi i prawidłowej zależności dawka–odpowiedź kliniczna staje się istotnym problemem terapeutycznym, ze względu na bezpieczeństwo zastosowanego leku lub zastosowanych leków i ich niepożądanych działań, mogących wystąpić w związku z przekroczeniem optymalnego stężenia terapeutycznego [1]. Osiągnięcie oczekiwanej odpowiedzi klinicznej u pacjentów krytycznie chorych jest trudne, ale możliwe jedynie w oparciu o indywidualizację dawkowania. W warunkach rutynowego postępowania klinicznego istotne jest, aby wybrana metoda optymalizacji dawkowania uwzględniała czynniki fizjologiczne pacjenta, tj. wiek, płeć, masę

ciała, a także towarzyszące zmiany patologiczne w organizmie chorego (np. stopień niewydolności funkcji nerek, wątroby, współtowarzyszące choroby), które odpowiedzialne są za obserwowane różnice międzyosobnicze w wielkości oznaczanych stężeń leku, po podaniu zastosowanych dawek. W niniejszym artykule określono, że pacjent krytycznie chory to pacjent po ciężkich urazach lub chorujący na ciężkie choroby uogólnione. U takich pacjentów nawet zainicjowane dawkowanie, odpowiednie w danym dniu, może się stać nieadekwatne już po kilku dniach, z powodu pojawienia się zaburzeń związanych z ciężkością choroby, stanem klinicznym i/lub stosowaną terapią. Ponieważ krytycznie chorzy pacjenci zwykle otrzymują szeroką gamę leków, zwiększa to możliwość interakcji między nimi i zmienia stopień ich bezpieczeństwa. Często przepisywanymi lekami na OIOM-ach są: leki przeciwbólowe, uspokajające, znieczulające, przeciwzakrzepowe i leki wpływające na homeostazę sercowo–naczyniową, immunosupresyjne oraz przeciwdrgawkowe, a także leki o działaniu przeciwdrobnoustrojowym [1]. Krytycznie chorzy pacjenci są szczególnie narażeni na zwiększone ryzyko ciężkiej infekcji, ze względu na szerokie zastosowanie urządzeń inwazyjnych do diagnozowania i leczenia oraz na osłabiony stan fizyczny [2]. Wieloośrodkowe wyniki badań wykazały, że 40–50% pacjentów krytycznie chorych doświadcza infekcji podczas pobytu na OIOM-ie [3].

## Zakażenie i wstrząs septyczny u krytycznie chorych

Poważne infekcje, takie jak np. bakteriemia lub zapalenie płuc, mogą wywołać zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) wskazując, że toczący się proces zapalny wykracza poza miejsce zakażonej tkanki i wpływa na cały organizm. SIRS (zwany często posocznica lub sepsą) zgodnie z definicją charakteryzuje się obecnością co najmniej dwóch z następujących objawów: gorączka lub hipotermia, odpowiednio  $>38^{\circ}\text{C}$  lub  $<36^{\circ}\text{C}$ ; leukocytoza lub leukopenia, odpowiednio  $>12000\text{ mm}^3$  lub  $<4000\text{ mm}^3$ ; tachykardia  $>90/\text{min}$ ; częstość oddechów  $>20/\text{min}$  lub  $\text{pCO}_2 <32\text{ mmHg}$ ; częstoskurcz i niedociśnienie [4]. Ciężka sepsa i wstrząs septyczny pozostają główną przyczyną przyjęć na OIOM i są związane ze znaczną umieralnością, a także wysokimi kosztami prowadzonej opieki zdrowotnej [5]. W zależności od stopnia nasilenia objawów dokonuje się kategoryzacji między ciężkim wstrząsem i wstrząsem. Wstrząs wiąże się z niewydolnością narządów, podczas gdy ciężkiemu wstrząsowi towarzyszy niedociśnienie odporne na podawanie odpowiednich płynów

i wymagające wsparcia leków wazopresyjnych. Śmiertelność związana z wstrząsem wynosi około 20% do 30%, podczas gdy śmiertelność u pacjentów z ciężkim wstrząsem waha się w granicach od 30% do 50% ze względu na znaczące zaburzenia ze strony układu krążenia, metaboliczne i na poziomie komórkowym (wg skali SOFA  $\geq 2$ ) [6]. Wysoki procent wskaźnika śmiertelności wynika z uogólnionego nasilenia ostrego stanu i choroby podstawowej, i/lub może być związane z przeprowadzonym zabiegiem inwazyjnym. Można go wyjaśnić z jednej strony różnicami w wieku pacjentów i towarzyszącym im zmianom patofizjologicznym (np. pacjenci z neutropenią i zaburzeniami immunologicznymi), z drugiej strony – identyfikacją czynników etiologicznych zakażenia, odpowiedzią organizmu na leki przeciwdrobnoustrojowe, niewydolnością narządową oraz adekwatnością prowadzonej terapii przeciwdrobnoustrojowej [3, 7]. Natychmiastowe rozpoczęcie leczenia przeciwdrobnoustrojowego w przypadku wstrząsu septycznego jest koniecznością, która ogranicza przypisywaną śmiertelność, niemniej jednak wyniki odpowiedzi klinicznej pacjentów często mogą być niezadawające. Dlatego wysunięto hipotezę, że indywidualizacja dawkowania leków przeciwbakteryjnych może być rozwiązaniem w populacji pacjentów w ciężkim stanie z sepsą lub wstrząsem septycznym [8]. Ponadto, optymalizacja dawkowania powyższych leków powinna uwzględnić PK leku, zmiany patologiczne obserwowane u pacjenta, a także dane mikrobiologiczne, tj. rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych wywołujących zakażenie oraz ocenę ich wrażliwości na dany lek przeciwdrobnoustrojowy poprzez oznaczenie minimalnego stężenia hamującego (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC).

### Określenie odpowiedniej terapii przeciwdrobnoustrojowej

Aby leczenie przeciwdrobnoustrojowe było optymalne, konieczne jest spełnienie trzech podstawowych wymagań. Po pierwsze, należy je rozpocząć tak szybko, jak tylko to możliwe – bez zbędnego opóźnienia, po rozpoznaniu ciężkiego wstrząsu wg skali SOFA [6]. Leczenie wprowadza się przed identyfikacją patogenu odpowiedzialnego za zakażenie, ale po uprzednim pobraniu materiału biologicznego, np. krwi i/lub aspiratu. Po drugie, ponieważ początkowa terapia jest empiryczna, spektrum działania leków przeciwdrobnoustrojowych powinno być wystarczająco szerokie, aby objąć nim potencjalne mikroorganizmy sprawcze. Przeważnie dokonuje się tego przez eskalację terapii przy pomocy kilku leków przeciwniektaryjnych. Wreszcie, wymagane jest odpowiednie dawkowanie leków

przeciwdrobnoustrojowych, aby zmaksymalizować eradykację drobnoustrojów, zminimalizować rozwój wielolekowej oporności przeciwdrobnoustrojowej i uniknąć działań niepożądanych związanych z wysokim stężeniem leków [9].

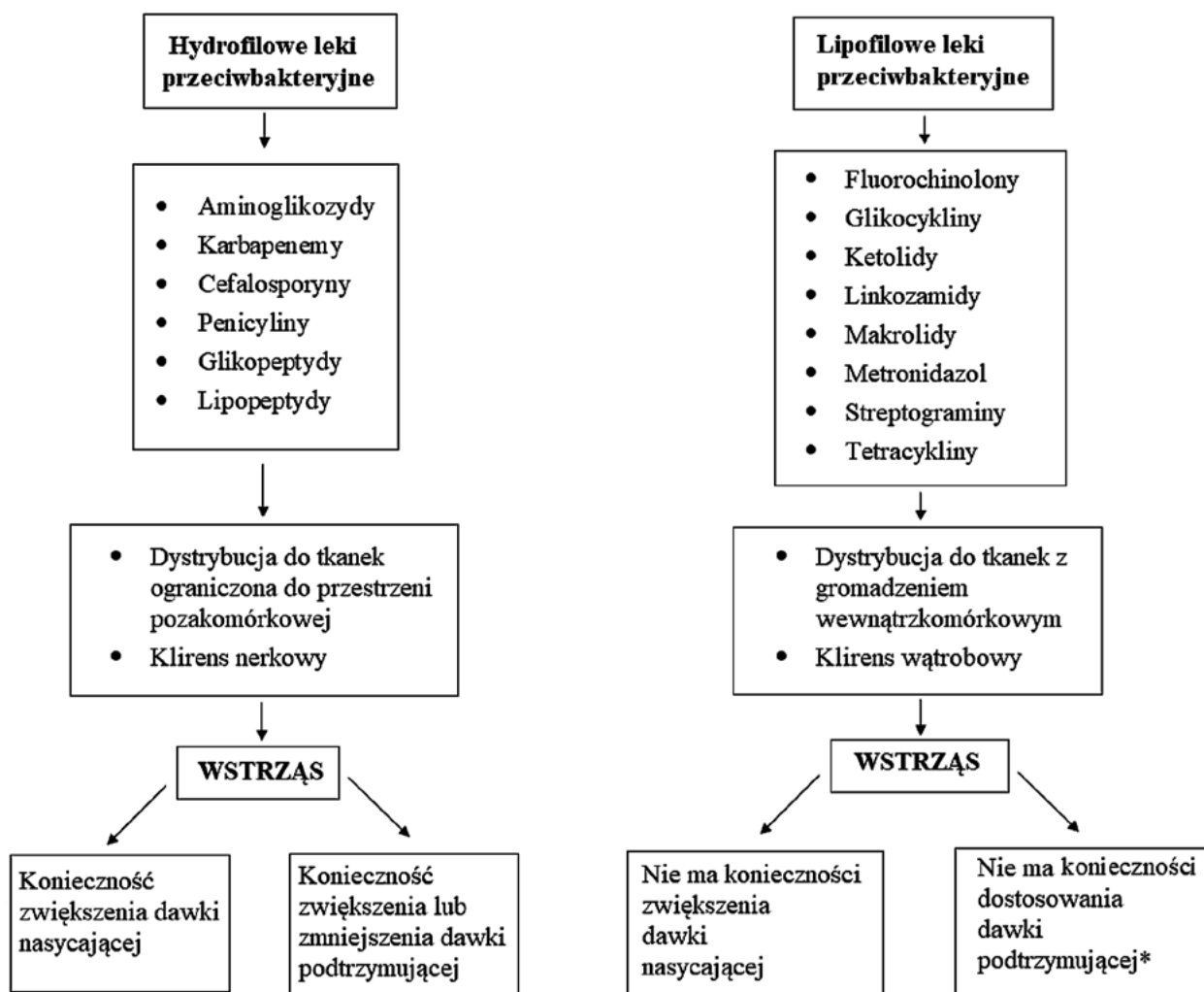
W latach 90. i na początku 2000 r. w literaturze wyraźnie podkreślano znaczenie empirycznego wyboru odpowiedniego leku przeciwdrobnoustrojowego, w ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się kwestii odpowiedniego dawkowania. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem choroby infekcyjnej, terapeutyczne (docelowe) stężenia przeciwdrobnoustrojowe leków są osiągalne przy standardowych dawkach, ponieważ PK jest względnie stabilna i przewidywalna. Jednak u pacjentów w stanie krytycznym PK jest podatna na różne czynniki, w tym właściwości fizykochemiczne leków czy zmiany patologiczne, co komplikuje dobór optymalnego dawkowania.

### Właściwości farmakokinetyczne leków u pacjentów krytycznie chorych

Zasadniczo lek podlega w organizmie zmianom PK, które obejmują wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację. Krytyczny stan choroby wpływa na wszystkie te procesy, tym samym znacząco wpływając na PK leków [1]. Wchłanianie odnosi się do procesu, w którym lek opuszcza miejsce podania (drogą doustną, inhalacyjną, podskórną, domięśniową lub doodbytniczą) i koncentruje się w krążeniu ogólnym, określając w ten sposób biodostępność. Ilość wchłoniętego leku zależy od jego właściwości fizykochemicznych (np. wielkości cząstek, rozpuszczalności) oraz właściwości narządu/tkanki, do której lek jest podany. Na przykład w odniesieniu do leków podawanych doustnie, wstrząs może zmniejszyć miejscowy przepływ krwi i perystaltykę przewodu pokarmowego (propulsję), co spowoduje opóźnione opróżnianie żołądka i może zmniejszyć wchłanianie leku [10]. Zastosowanie leków wazopresyjnych do przywrócenia ciśnienia tętniczego samo w sobie nie znormalizuje regionalnej/miejscowej perfuzji, ponieważ leki te mają różny wpływ na łożyska naczyniowe narządów, a zwłaszcza na trzewiowy przepływ krwi. I przeciwnie, podczas wstrząsu lub stosowania leków wazopresyjnych, perfuzja skóry jest zmniejszona i tym samym zmniejszone jest wchłanianie leków podawanych podskórną. Ze względu na problemy z wchłanianiem zwykle pacjentom w stanie krytycznym zaleca się podawanie leków drogą pozajelitową [11]. Objętość dystrybucji ( $V_d$ ) opisuje związek między dawką a uzyskanym stężeniem substancji leczniczej w surowicy. Krytyczny stan choroby (np. wstrząs, ciężki wstrząs, urazy, oparzenia, zespół ciężkiej niewydolności oddechowej,

zapalenie trzustki) i mnóstwo związanych z tym patologicznych zmian, wpływają na dystrybucję leków. Ponadto, suplementacja płynowa, która często jest konieczna jako pakiet resuscytacyjny u pacjentów w stanie krytycznym, może również doprowadzić do zwiększenia  $V_d$ . Metabolizm leków zachodzi głównie w wątrobie. Zdolność wątroby do usuwania leków jest proporcjonalna do przepływu krwi i/lub wskaźnika ekstrakcji wątrobowej leków, zdolności ich metabolizowania przez układy enzymatyczne, głównie cytochromu P450 (CYP450) [1]. Wiele leków stosowanych u pacjentów w stanie krytycznym może indukować lub hamować aktywność izoenzymów zawartych w kompleksie CYP450. Wreszcie, proces eliminacji leków może zostać zakłócony podczas krytycznego stanu choroby, poprzez zwiększenie lub zmniejszenie klirensu nerkowego. Zwiększony

klirens nerkowy może być spowodowany ciężkim wstrząsem, oparzeniem lub zastosowaniem leków inotropowych [12]. Z drugiej strony, ostre uszkodzenie nerek, oznaczające częściową lub całkowitą utratę ich czynności, dodatkowo komplikuje przebieg wydalenia leków w grupie chorych OIOM-u [10]. Dlatego podawanie leków przeciwdrobnoustrojowych pacjentom w stanie krytycznym zasługuje na szczególną uwagę. Stosowane dawkowanie często jest zaniżone w stosunku do obserwowanego efektu klinicznego, co w konsekwencji wiąże się z niewystarczającą eradykacją drobnoustroju i tym samym brakiem odpowiedzi klinicznej [8, 12]. Natomiast przedawkowanie leków może wywołać dodatkową niewydolność narządów w tej populacji pacjentów, co zwiększa ryzyko kumulacji leków i tym samym występowania działań niepożądanych.



**Rycina 1.** Właściwości fizykochemiczne leków przeciwdrobnoustrojowych i wymagania dotyczące dawkowania w przypadku ciężkiego wstrząsu septycznego. \*Konieczność zmniejszenia dawki wskazana tylko w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby. Rycina zaadaptowana ze źródła [13].

**Figure 1.** Physicochemical properties of antimicrobials and dosage requirements in the presence of severe sepsis. \*Need for dose reductions only indicated in case of severe hepatic failure. Figure adapted from the source [13].

## Właściwości fizykochemiczne leków przeciwdrobnoustrojowych

U pacjentów w stanie krytycznym, na wybór odpowiedniego dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych duży wpływ mają ich właściwości fizykochemiczne [10], szczególnie dotyczy ten aspekt leków o charakterze hydrofilowym (rycina 1) [13]. Związane jest to ze słabą ich dystrybucją do tkanek, co w konsekwencji może wpływać na zmiany w stężeniu leku za każdym razem, gdy płyn wewnątrznaczyniowy przedostaje się do tkanek. Dodatkowo, większość hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych jest eliminowana przez nerki, co oznacza, że znaczne wahania ich czynności, często występujące u pacjentów ze wstrząsem, mogą zwiększać/zmniejszać szybkość eliminacji leków. I odwrotnie, parametry PK leków przeciwdrobnoustrojowych o charakterze lipofilowym ulegają znacznie mniejszym zmianom podczas przebiegu wstrząsu. Wynika to z faktu, że cząsteczki leku są rozmieszczone również wewnątrz komórek, a to oznacza, że ich re-dyfuzyja z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni pozakomórkowej może zapobiegać „rozcieńczeniu” substancji leczniczej za każdym razem, gdy płyn wewnątrznaczyniowy „ucieka” do tkanek. Ponadto, większość leków przeciwdrobnoustrojowych jest metabolizowana przez wątrobę, której funkcja jest zwykle w istotnie mniejszym stopniu zaburzona podczas przebiegu wstrząsu, a więc szybkość ich eliminacji jest podobna do tej, jaką obserwuje się u stabilnych pacjentów. W związku z przytoczonymi powyżej właściwościami, u pacjentów w stanie

krytycznym w porównaniu z pacjentami o umiarkowanie ciężkim stanie klinicznym, hydrofilowe leki przeciwdrobnoustrojowe wymagają stosowania wyższych dawek nasycających i zwiększonych lub zmniejszonych dawek podtrzymujących. Natomiast w przypadku leków przeciwdrobnoustrojowych o charakterze lipofilowym obserwuje się bardzo podobne profile zmian stężenia leku we krwi u pacjentów krytycznie i niekrytycznie (stabilnych) chorych [13].

## Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (PK/PD) leków przeciwdrobnoustrojowych

Zarówno dawkowanie, jak i czas trwania odstępów między dawkami należy optymalizować, biorąc pod uwagę zależności PK/PD leków przeciwdrobnoustrojowych. PK określa przebieg zmian stężenia leku przeciwdrobnoustrojowego w czasie. Najważniejsze parametry PK związane z optymalną farmakoterapią to: pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu, mierzone w 24-godzinny przedziale czasowym ( $AUC_{0-24}$ ), maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) oraz stężenie minimalne lub inaczej stężenie przed podaniem następnej dawki ( $C_{min}$ ). Parametry PD odnoszą się do zależności między stężeniem leku przeciwdrobnoustrojowego we krwi a obserwowanym wpływem na docelowy patogen wywołujący zakażenie. Kluczową kwestią jest wrażliwość *in vitro* etiologicznego mikroorganizmu, czyli wartość MIC. Zgodnie z różnicami w zależnościach dawka-odpowiedź, leki przeciwdrobnoustrojowe są sklasyfikowane na kilka grup (tabela 1) [14].

**Tabela 1.** Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (PK/PD) leków przeciwdrobnoustrojowych. Tabela zaadaptowana ze źródła [14].

**Table 1.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) properties of antimicrobial agents. Table adapted from the source [14].

	Zależny od stężenia	Zależny od czasu	Zależny od stężenia z komponentą zależności od czasu
Cel	Maksymalizacja stężenia	Maksymalizacja czasu ekspozycji	Maksymalizacja ilości leku
Optymalny wskaźnik PK/PD	$C_{max}/MIC$	$f \cdot TC > MIC$	$f \cdot AUC_{0-24h}/MIC$
Lek przeciwbakteryjny	Aminoglikozydy	Cefalosporyny	Azytromycyna
	Daptomycyna	Karbapenemy	Klindamycyna
	Fluorochinolony	Erytromycyna	Linezolid
	Ketolidy	Linezolid	Tetracykliny
	Metronidazol	Klarytromycyna	Fluorochinolony
	Chinuprystyna Dalfoprystyna	Linkozamidy Penicyliny	Aminoglikozydy Tigercylina Wankomycyna
			Chinuprystyna Dalfoprystyna

$C_{max}/MIC$  – stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii.

$f \cdot TC > MIC$  – czas, w którym stężenie wolnej frakcji leku jest większe od minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii.

$f \cdot AUC_{0-24h}/MIC$  – pole pod krzywą zależności wolnej frakcji stężenia leku w zależności od czasu obliczone w 24-godzinny przedziale czasowym do minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii.



Pierwsza grupa to leki przeciwdrobnoustrojowe, tzw. niezależne od stężenia, częściej znane jako zależne od czasu. Ich działanie przeciwdrobnoustrojowe jest zdefiniowane przez skumulowany procent czasu w przedziale dawkowania, w którym stężenie wolnej frakcji leku przekracza wartość MIC ( $f \cdot TC > MIC$ ). Przykładowo należą tu antybiotyki z grupy beta-laktamów (penicyliny, cefalosporyny, cefamycyny, monobaktamy, karbapenemy). W przypadku tej grupy leków maksymalizacja dawkowania nie przyczyni się do lepszych wskaźników eradykacji bakterii [15], ale istotny jest tu odpowiedni czas ekspozycji na lek przeciwbakteryjny, w którym jego stężenie będzie wyższe od MIC bakterii wywołującej zakażenie, wyrażany często jako procent przedziału dawkowania (% $\tau$ ).

Druga grupa obejmuje leki, których działanie przeciwbakteryjne zależy od stężenia. Ich model działania przeciwdrobnoustrojowego jest określony przez  $C_{max}$  podzielone przez wartość MIC zidentyfikowanego patogenu ( $C_{max}/MIC$ ). Leki te należy tak dawkować, aby zapewnić optymalny stosunek  $C_{max}/MIC$  w odpowiednim zakresie, np. 8–10 dla antybiotyków aminoglikozydowych i daptomycyny. Jest to możliwe poprzez stosowanie wysokich dawek tych leków w krótkich wlewach dożylnych.

Trzecia grupa leków przeciwdrobnoustrojowych jest zależna od stężenia z komponentą zależności od czasu. Ich efekt przeciwdrobnoustrojowy jest zdefiniowany przez wartość pola pod krzywą stężenia wolnej frakcji leku obliczonego w 24-godzinym przedziale czasowym ( $f \cdot AUC_{0-24h}$ ) podzieloną przez wartość MIC patogenu chorobotwórczego ( $f \cdot AUC_{0-24h}/MIC$ ) [16].

### **Zmiany patofizjologiczne u krytycznie chorych pacjentów wpływające na PK leków przeciwdrobnoustrojowych**

Jak wspomniano wyżej, w porównaniu do zdrowych ochotników i chorych bez niewydolności wielonarządowej, u pacjentów krytycznie chorych zachodzi wiele zmian patofizjologicznych, które mogą zmieniać PK leków, głównie o charakterze hydrofilowym. Konsekwencją tych zmian są trudności w osiągnięciu odpowiednich, terapeutycznych stężeń, a co za tym idzie w bezpieczeństwie i skuteczności terapii. Zasadniczo można wymienić kilka głównych czynników powodujących zmienność właściwości PK leków przeciwdrobnoustrojowych, tj. zwiększenie  $V_d$ , zmiany w wiązaniu z białkami, zwiększony lub zmniejszony klirens nerkowy, zaburzenia czynności wątroby, trudności w penetracji leku do tkanki objętej procesem zapalnym i wynikającą z tego lokalną lub globalną zmianą w jego farmakokinetyce.

### **Zwiększona objętość dystrybucji ( $V_d$ )**

Wstrząs, a szczególnie ciężki wstrząs w fazie hiperkinetycznej, charakteryzuje się zaburzeniami i utratą homeostazy kapilarno-endotelialnej, rozszerzeniem naczyń i w konsekwencji zwiększoną ich przepuszczalnością, co prowadzi do zespołu wycieku kapilarnego. Wyciek ten jest odpowiedzialny za przesunięcie płynu z przestrzeni śródnaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej, co prowadzi do gromadzenia płynów i powstania obrzęków, tworzących tzw. „trzecią przestrzeń” (ang. *third-spacing phenomenon*). Zjawisko „trzeciej przestrzeni” jest wzmacniane przez ciśnienie onkotyczne, powodowane przez wypływające białka osocza [10]. Zwiększona pojemność naczyniowa wynikająca z rozszerzenia naczyń i utrata objętości wewnątrznaczyniowej wymagają dożylnego podawania płynów w celu utrzymania ciśnienia wystarczającego do perfuzji narządów. Powstawanie obrzęków i dodatkowo podawanie parenteralne płynów przyczyniają się do znacznego wzrostu całkowitej ilości wody w organizmie, co znacznie zwiększa  $V_d$  hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych. Znaczenie kliniczne podwyższonej wartości  $V_d$  jest szczególnie istotne w przypadku takich leków jak: antybiotyki beta-laktamowe, aminoglikozydowe, glikopeptydowe czy polimyksyna B, które w warunkach fizjologicznych mają raczej niskie wartości  $V_d$ . Jeśli w sytuacji klinicznej początkowe dawki nasycające tych leków nie zostaną zwiększone, osiągnięcie optymalnego stężenia w surowicy może zająć od jednego do dwóch dni, co negatywnie wpływa na wynik odpowiedzi terapeutycznej. Faktycznie,  $V_d$  hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych może zwiększyć się także wskutek często przeprowadzanych interwencji, do których należą: wentylacja mechaniczna, krążenie pozaustrojowe jak np. wspomaganie wymiany gazowej (ang. *extra corporeal membrane oxygenation*, ECMO), wymiana osocza oraz drenaż pooperacyjny [14]. Ta ostatnia procedura zwykle ratuje życie i stabilizuje pacjentów, jednak w wyniku założenia drenu pojawia się dodatkowa droga eliminacji leku. Do innych stanów patologicznych prowadzących do zwiększenia  $V_d$  należą: zaawansowana marskość wątroby, zapalenie śródpiersia, wynaczynienie płynu w jamie opłucnej lub gromadzenie wysięku opłucnowego w przebiegu ciężkiej niewydolności serca i rozległe obrażenia oparzeniowe.

Zależności między wzrostem  $V_d$  leków przeciwdrobnoustrojowych a ich stężeniami w surowicy były tematem wielu badań. U 100 chirurgicznych pacjentów OIOM z ciężkim wstrząsem wywołanym bakteriami Gram-ujemnymi, badano zależność między  $V_d$  i stężeniem antybiotyków aminoglikozydowych w surowicy [17]. Obserwowany wzrost

$V_d$  o 36% do 70%, doprowadził do potrzeby zastosowania proporcjonalnie wyższych dawek obciążających, celem osiągnięcia pożądanych docelowych/terapeutycznych stężeń. W warunkach fizjologicznych  $V_d$  amikacyny wynosi około 0,25 l/kg, a średnia zmierzona wartość  $V_d$  u krytycznie chorych pacjentów około 0,41 l/kg (odchylenie standardowe 0,12 l/kg). Zależność między  $V_d$  amikacyny a oceną stopnia ciężkości ogólnego stanu pacjentów, wykonaną na podstawie skali APACHE II, przeprowadzono u 42 krytycznie chorych, leczonych tym antybiotykiem z powodu wstrząsu wywołanego bakteriami Gram-ujemnymi. Wyniki tych badań wykazały istotną korelację pomiędzy wzrostem  $V_d$  a pogorszeniem stanu klinicznego pacjentów i brakiem spodziewanej odpowiedzi na leczenie ( $R = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ). Nasuwa się wniosek, że u pacjentów w stanie krytycznym wyższe dawki amikacyny są konieczne do osiągnięcia docelowych terapeutycznych stężeń [18]. U pacjentów w stanie krytycznym wykazano, że dożylnie podawana polimyksyna B była głównie zależna od całkowitej masy ciała, która jest również ściśle związana z wartością  $V_d$ . Wykonane symulacje Monte Carlo wykazały, że ustalone schematy terapeutyczne dla tego antybiotyku mogą być korzystniejsze przy stosowaniu dodatkowej dawki nasycającej [19]. I odwrotnie, nie obserwowano znaczącego wzrostu  $V_d$  dla ciprofloksacyny u pacjentów z ciężkim wstrząsem, rozwiniętym z pierwotnego ogniska zapalnego zlokalizowanego w obrębie jamy brzusznej, co sugeruje, że straty w „trzeciej przestrzeni” i resuscytacja płynami nie miały znaczącego wpływu na PK lipofilowego leku przeciwbakteryjnego [20].

### Wiązanie z białkami

Wiązanie z białkami jest istotną właściwością leków, ponieważ tylko niezwiązana frakcja jest farmakodynamicznie aktywna i odpowiedzialna za skuteczność leku lub jego toksyczność. Hipoalbuminemia, czyli obniżenie stężenia we krwi podstawowych, zawartych w niej białek albumin, często występuje u krytycznie chorych pacjentów. Ponad 40% pacjentów przyjętych na OIOM ma stężenie albumin w surowicy poniżej 25 g/l [21]. Poziom ten jest zróżnicowany w zależności od stanu wyjściowego pacjenta, stopnia odżywienia, chorób towarzyszących i wielkości inoculum czynnika etiologicznego. Stopień wiązania leku z białkami jest istotny klinicznie dla leków przeciwdrobnoustrojowych, które wykazują wysoki stopień wiązania z białkami rzędu 85–90% i są eliminowane głównie przez filtrację kłębuszkową. Do leków takich zalicza się niektóre hydrofilowe leki przeciwdrobnoustrojowe jak: ertapenem, daptomycyna, ceftriakson i teikoplanina [22].

Niższe stężenie białka w surowicy powoduje większy udział niezwiązanych cząsteczek leku, a zatem może tymczasowo powodować wysokie stężenie leku w surowicy i optymalne tempo eradykacji drobnoustroju. Ponieważ jednak hipoalbuminemia jest zwykle związana ze zwiększoną  $V_d$  i klirensiem hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych silnie wiążących się z białkami, wolna frakcja leku wkrótce może zostać „rozcieńczona” w całkowitej objętości płynów organizmu (wzrost  $V_d$ ) i dodatkowo szybciej oczyszczona (wzrost klirensu). Tak więc hipoalbuminemia może początkowo przyczyniać się do szybszego osiągnięcia docelowych stężeń, ale w całym przedziale dawkowania utrudnia utrzymanie ich na terapeutycznym poziomie i w związku z tym wymaga stosowania krótszego odstępu pomiędzy dawkami [22]. Pomimo że generalnie obserwowany jest wzrost wartości klirensu i  $V_d$ , to stopień tego wzrostu różni się dla konkretnych leków i te różnice we właściwościach poszczególnych leków u krytycznie chorych pacjentów z hipoalbuminemią należy brać pod uwagę. Na przykład dla ceftriaksonu klirens zwiększył się o 99%, podczas gdy zaobserwowano wzrost  $V_d$  o 32% [23]; w przypadku flukloksacyliny – klirens i  $V_d$  wzrosły odpowiednio o 10% i 57% [24]; najwyższy wzrost o 462% i 624% odpowiednio klirensu i  $V_d$  odnotowano stosując ertapenem [25]. Podsumowując, hipoalbuminemia może zwiększać procent wolnej frakcji leków przeciwdrobnoustrojowych o charakterze hydrofilowym, co oznacza, że u pacjentów z ciężką hipoalbuminemią wyższe niż standardowe dawki nasycające i dawki podtrzymujące mogą być niezbędne do optymalnej terapii, ze względu na jednoczesny wzrost ich  $V_d$  i klirensu.

### Zwiększony klirens nerkowy (ang. *augmented renal clearance*, ARC)

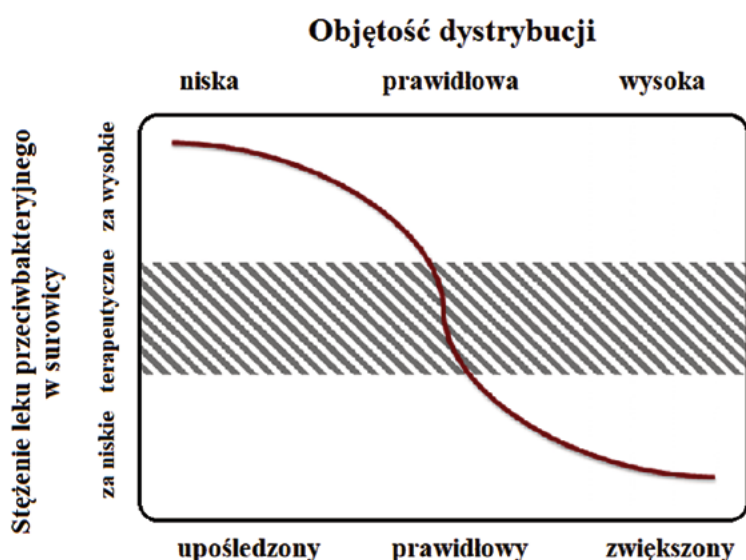
ARC odnosi się do zwiększonego wydalania krążących metabolitów, toksyn, produktów i leków w porównaniu do wartości wyjściowej w wyniku hiperfiltracji kłębuszkowej. Początkowo proponowana definicja ARC wykorzystywała wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej większej o 10% w stosunku do normalnej górnej wartości, tj.  $>160$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u mężczyzn oraz  $>150$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u kobiet [12]. Od niedawna wartość graniczną ustalono na poziomie filtracji kłębuszkowej  $>130$  ml/1,73 m<sup>2</sup> bez względu na płeć, ponieważ wartości powyżej tego progu były związane z występowaniem sub-terapeutycznych minimalnych stężeń antybiotyków z grupy beta-laktamów [26]. Ponieważ wiele hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych jest eliminowanych drogą filtracji kłębuszkowej, ARC może być ważnym czynnikiem zmieniającym ich PK. Klirens większości

leków przeciwdrobnoustrojowych jest zwykle proporcjonalny do klirensu kreatyniny (CLcr) [12, 26], więc pacjenci z ARC są bardziej narażeni na występowanie stężeń sub-terapeutycznych. Istnieje wiele stanów klinicznych prowadzących do ARC, w tym ciężki wstrząs, uraz, rozległe oparzenia, zapalenie trzustki, choroby autoimmunologiczne i niedokrwienne, a także poważne operacje [4]. Wymienione stany prowadzą również do zwiększenia  $V_d$  i ten dodatkowy czynnik potencjalnie przyczynia się również do uzyskiwania sub-terapeutycznych stężeń hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych. Na **rycynie 2** zilustrowano, w jaki sposób wzrost  $V_d$  i ARC wpływają na stężenie hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych w surowicy [13].

W eksperymentalnych modelach wstrząsu wykazano, że wzrost rzutu serca był skorelowany ze zwiększonym przepływem nerkowym, podczas gdy u pacjentów kardiochirurgicznych z sepsą rzut serca był zależny od klirensu kreatyniny (CLcr) [27]. W celu przeciwdziałania pływom rozszerzającym naczynia krwionośne, często są podawane leki wazoaktywne. Praktyka kliniczna pokazuje, że podawanie krystaloidów może zwiększać CLcr, a noradrenalina może zwiększać pojemność

minutową serca, nerkowy przepływ krwi i CLcr [28]. Sposób, w jaki ARC wpływa na wskaźniki PK/PD leków przeciwbakteryjnych oddziałuje na szybkość i skuteczność eradykacji drobnoustrojów. W przypadku leków, których skuteczność działania przeciwdrobnoustrojowego zależy od czasu utrzymania się stężenia terapeutycznego, takich jak np. antybiotyki beta-laktamowe, ważne jest utrzymanie odpowiednich stężeń w osoczu przez cały okres ich podawania. Sugeruje się podawanie tych antybiotyków w ciągłych wlewach (jeśli jest to możliwe), aby zmaksymalizować czas ekspozycji drobnoustroju na terapeutyczne stężenie leku, szczególnie w przypadku zakażeń wielolekoopornymi bakteriami Gram-ujemnymi [9]. Opublikowana wielośrodkowa praca wykazała, że stosowanie ciągłych wlewów z antybiotykami beta-laktamowymi u pacjentów z ciężkim wstrząsem spowodowało uzyskanie terapeutycznego stężenia w osoczu i lepsze wyniki odpowiedzi klinicznej w porównaniu z krótkimi infuzjami w postaci bolusa [29]. I odwrotnie, na  $C_{max}$  praktycznie ARC nie ma wpływu, ponieważ wartości  $C_{max}$  zależą głównie od  $V_d$  danego leku, a nie od jego klirensu. Dlatego z klinicznego punktu widzenia wpływ ARC jest ograniczony do stosowania dawek podtrzymujących leków przeciwdrobnoustrojowych zależnych od stężenia, takich jak antybiotyki aminoglikozydowe, ponieważ w przypadku tych leków parametr  $C_{max}/MIC$  jest najważniejszym wskaźnikiem PK/PD. Jednak należy również pamiętać, że leki te powinno się stosować w wyższych dawkach nasycających, w celu skompensowania zwiększonej  $V_d$ . Taccone i wsp. stosowali standardową dawkę nasycającą amikacyny (25 mg/kg) u 74 pacjentów z ciężkim wstrząsem lub wstrząsem septycznym i u 30% badanych chorych nie osiągnięto optymalnego celu, tzn. wartości  $C_{max}$  równej 8-krotności MIC przy zakażeniach wywołanych przez *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa* [30].

W przypadku leków przeciwdrobnoustrojowych zależnych od stężenia z komponentą czasowo-zależną, takich jak fluorochinolony lub wankomycyna, parametr  $f \cdot AUC_{0-24h}/MIC$  jest głównym wskaźnikiem PK/PD. Wpływ ARC na PK tych leków może być istotny szczególnie w przypadku tych substancji, które są eliminowane przez nerki, a ich wartość  $AUC_{0-24}$  jest odwrotnie proporcjonalna do klirensu nerkowego ( $AUC = D_{iv}/Cl$ ). Badania Conil'a i wsp. wykazały, że po zastosowaniu standardowych dawek ciprofloksacyny u 70 krytycznie chorych pacjentów, tylko w nielicznych przypadkach, osiągnięto optymalne wartości wskaźnika PK/PD (tzn.  $AUC_{0-24}/MIC=125-250$ ) [31]. Również w przypadku stosowania wankomycyny u pacjentów na oddziale OIOM często obserwowano sub-terapeutyczne stężenia tego leku, co związane było



**Rycina 2.** Schemat ilustrujący wpływ zwiększonej objętości dystrybucji i zwiększonego klirensu nerkowego na stężenie hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych w surowicy. Odwrócona krzywa „S” oznacza zmiany stężenia leku przeciwbakteryjnego w surowicy, zacieniona strefa wskazuje docelowy (terapeutyczny) przedział stężenia leku przeciwdrobnoustrojowego. Rycina zaadaptowana ze źródła [13].

**Figure 2.** Schematic illustration of the influence of increased volume of distribution and augmented renal clearance on serum concentrations of hydrophilic antimicrobial agents. Inverted curve „S” indicates antimicrobial serum concentration. The shaded zone indicates the target (therapeutic) interval for the antimicrobial concentration. Figure adapted from the source [13].



ze słabą odpowiedzią kliniczną [32]. Dlatego w przypadku powyższych leków, stosowanych u pacjentów krytycznie chorych, zaleca się prowadzenie terapii z wykorzystaniem monitorowania poziomu leku w surowicy celem ustalenia optymalnego dawkowania.

### Zmniejszony klirens nerkowy

Pacjenci we wstrząsie i ciężkim wstrząsie septycznym są szczególnie narażeni na zmiany klirensu podawanych leków, co może mieć związek z zaburzeniem funkcjonowania nerek.

#### Ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury, AKI)

AKI jest częstym powikłaniem u pacjentów OIOM-ów, szczególnie w kontekście wstrząsu o różnej ciężkości. AKI diagnozuje się na podstawie gwałtownego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy/osoczu bądź obecności skąpomoczu (oliguria) lub bezmoczu (anuria). Ponieważ przez nerki zachodzi eliminacja hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych, AKI ma istotny wpływ na ich PK. Klirens leków przeciwdrobnoustrojowych ściśle koreluje z CLcr, tak więc wpływ AKI na uzyskiwane stężenia leków przeciwdrobnoustrojowych będzie zależał od stopnia upośledzenia czynności nerek [12, 26]. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwdrobnoustrojowych, eliminowanych głównie przez nerki, w przypadku wartości CLcr mniejszej od 50 ml/min. Należy jednak pamiętać, że optymalizacja farmakoterapii będzie się w tym przypadku różnić w zależności od tolerancji i bezpieczeństwa wybranego leku przeciwdrobnoustrojowego. Optymalizacja dawkowania powinna być również inna dla leków przeciwdrobnoustrojowych wykazujących model działania przeciwbakteryjnego zależny od stężenia lub od czasu. Zasadniczo w przypadku leków zależnych od stężenia (antybiotyki aminoglikozydowe i daptomycyna) zaleca się wydłużenie odstępu między dawkami, zachowując niezmodyfikowaną wielkość dawki, aby zmaksymalizować stosunek  $C_{max}/MIC$ . I odwrotnie, w przypadku leków zależnych od czasu (antybiotyki beta-laktamowe) należy zmniejszyć dawkę, zachowując niezmodyfikowany odstęp między dawkami, aby zmaksymalizować  $f \cdot TC > MIC$  [14].

Wpływ AKI na zmiany PK leków przeciwbakteryjnych zależy również od procentowego udziału tych leków w wydalaniu nerkowym. Antybiotyki aminoglikozydowe są prawie w 100% usuwane przez filtrację kłębuszkową [8]. W przypadku zmniejszenia CLcr następuje proporcjonalne zmniejszenie klirensu aminoglikozydów, co wymaga wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami [8, 10]. Glikopeptyd wankomycyna o dużej wartości  $V_d$  i klirensie, który ściśle koreluje z CLcr [12],

była badana u 227 pacjentów OIOM. Stwierdzono, że obniżony CLcr jest niezależnym prognostykiem odpowiedzialnym za optymalne  $C_{min}$  wankomycyny ( $>15$  mg/ml) (OR w mg/ml; wzrost 7,1; 95% CI 2,0–25,0;  $p=0,002$ ) [33]. Dane te sugerują, że zmniejszona czynność nerek może częściowo kompensować subterapeutyczne stężenia występujące u pacjentów krytycznie chorych. Konieczność dostosowania dawki będzie więc zależeć od ciężkości uszkodzenia czynności nerek, czynników wpływających na wzrost  $V_d$ , wielkości podanej dawki nasycającej, czasu trwania terapii oraz wartości stężenia docelowego. Ponieważ prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leku powinna być standardem służącym do ustalania optymalnych dawek wankomycyny, w przypadku tego antybiotyku można dostosować dawkowanie unikając sub-terapeutycznych lub potencjalnie toksycznych stężeń.

Konieczne jest staranne podejście do ustalenia dawki leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów z AKI, aby zagwarantować osiągnięcie określonego celu PK/PD, który jest nadal najlepszym predyktorem optymalnej odpowiedzi klinicznej. W doborze indywidualnej dawki należy brać pod uwagę ogólny stan kliniczny pacjenta. Jak wcześniej wspomniano, u krytycznie chorych pacjentów  $V_d$  jest często zwiększona w przypadku hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych, które dystrybuują/rozmieszczają się głównie w płynie pozakomórkowym (antybiotyki aminoglikozydowe, beta-laktamowe, glikopeptydowe, kolistyna). Oznacza to, że ich stężenia w surowicy, podczas stosowania standardowych dawek nasycających, są niskie. Ponadto, niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe mogą ulegać eliminacji także na innych drogach, np. wątrobowej, które mogą kompensować zmniejszony klirens nerkowy wywołany AKI w ten sposób, że zmniejszenie zalecanych standardowych dawek może potencjalnie doprowadzić do zbyt znacznego obniżenia dawkowania u krytycznie chorych pacjentów. Pea i wsp. wykazali, że dawkowanie ciprofloksacyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę nie powodowało kumulacji tego leku u krytycznie chorych pacjentów z obniżoną czynnością nerek, gdyż była ona dodatkowo eliminowana na drodze pozanerkowej, tj. wydzielania jelitowego i metabolicznego szlaku wątrobowego, i stąd, w większości przypadków, zmniejszenie dawki nie było konieczne [34]. Podobnie w innym badaniu – tylko 71% skorygowanych, na podstawie funkcji nerek, dawek początkowych piperacyliny z tazobaktamem, niektórych cefalosporyn [35] i tygocykliny [36] u krytycznie chorych pacjentów z AKI osiągnęło docelowe stężenia. Wyniki te podkreślają potrzebę rozważenia znaczącej roli kompensacyjnej, jaką są inne drogi eliminacji niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych,

stosowanych u krytycznie chorych pacjentów z AKI, i potrzebę podawania wyższych dawek nasycających w początkowym okresie, tzn. w pierwszej dobie leczenia [37].

#### **Nerkowa terapia zastępcza (ang. renal replacement therapy, RRT)**

W przypadku zagrażającej życiu AKI może być wymagana RRT. U pacjentów OIOM często wykonuje się trzy rodzaje RRT: najczęstszym jest podejście ciągłe (ang. *continuous renal replacement therapy*, CRRT), rzadziej podejście przerywane lub hybrydowe. Wszystkie te podejścia są bardzo skuteczne w usuwaniu hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych, w szczególności tych o niskim stopniu wiązania do białek i wysokim klirensie nerkowym. RRT komplikuje przewidywania stężeń leków przeciwdrobnoustrojowych, ponieważ klirens leku może się różnić w zależności od stosowanego trybu RRT, materiału filtracyjnego i powierzchni oraz przepływu krwi [38]. Należy wziąć pod uwagę wszystkie te czynniki, które mogą prowadzić zarówno do przedawkowania, jak i zbyt niskiego dawkowania leku przeciwdrobnoustrojowego. Biorąc pod uwagę dane dostępne w literaturze, nie można zaproponować finalnych wytycznych dotyczących dawkowania tych leków, ponieważ istnieje duża zmienność międzypacjentowa wymagających RRT. W kilku pracach opisano próbę optymalizacji dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych podczas RRT, przyjmując liczbę i ciężkość czynników patofizjologicznych wywołujących krytyczny stan chorego. Na podstawie uzyskanych wyników potwierdzono konieczność zoptymalizowania dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych u tych pacjentów poprzez prowadzenie terapii pod kontrolą pomiarów stężenia leku w surowicy [8, 39].

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

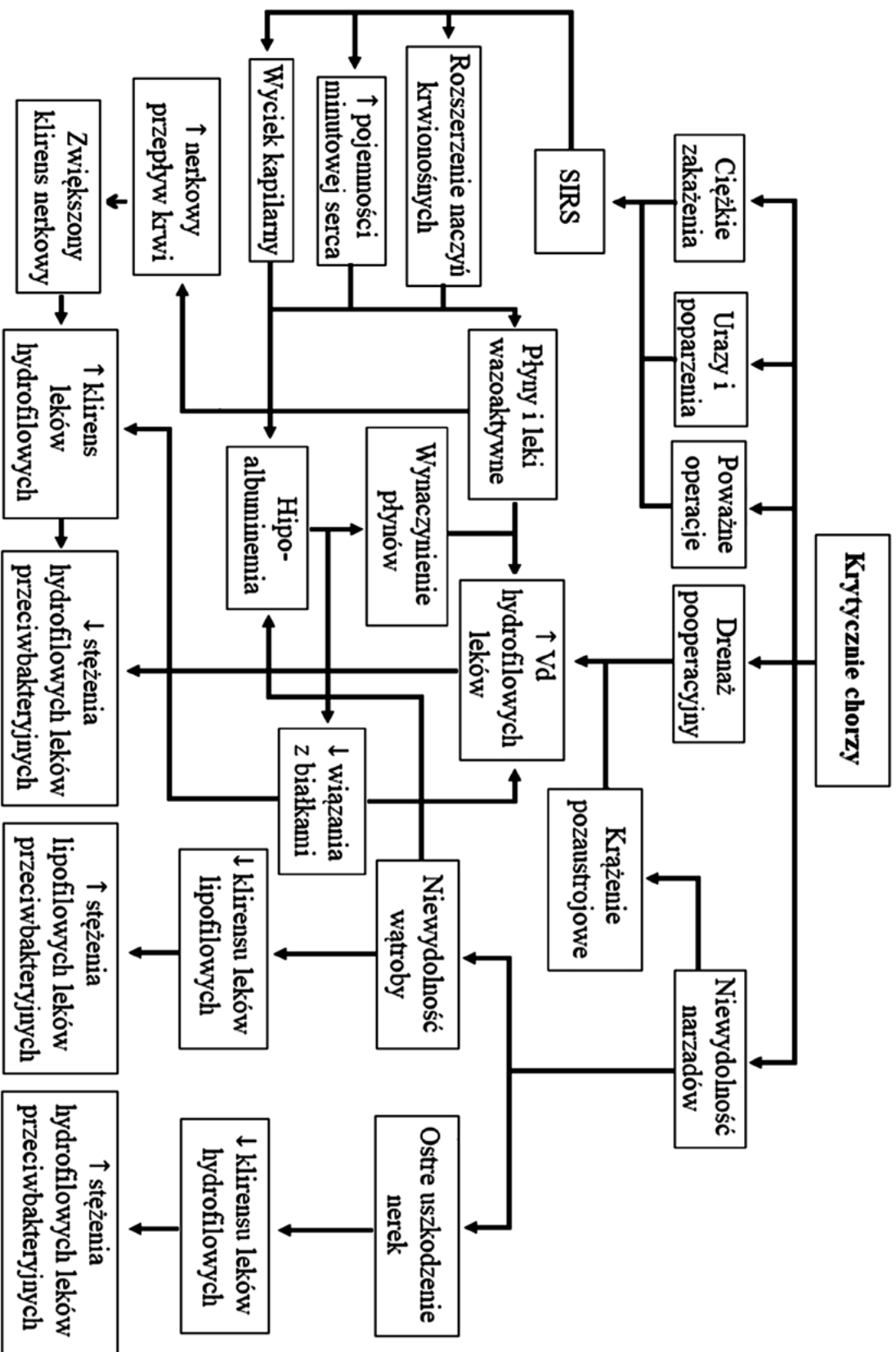
Zaburzenia czynności wątroby mogą być spowodowane infekcją związaną z cholestazą (utrudniony odpływ żółci z wątroby) lub uszkodzeniem komórek wątroby, niedokrwinnym zapaleniem wątroby (wstrząs wątrobowy w wyniku hipoperfuzji), hemolizą lub bezpośrednim uszkodzeniem po przyjmowaniu hepatotoksycznych leków/substancji. Zaburzenia czynności wątroby są klinicznie skorelowane ze zwiększonym stężeniem w osoczu enzymów wątrobowych, bilirubiny i amoniaku lub zmniejszoną syntezą czynników krzepnięcia [9]. Zaburzenia czynności wątroby mogą czasami prowadzić do kumulacji leków przeciwdrobnoustrojowych poprzez zmniejszenie klirensu wątrobowego. W wyniku zmian chorobowych wątroby może również dochodzić do zmniejszonej aktywności metabolizującej leki. Jak wykazały badania u pacjentów z marskością wątroby, aktywność

poszczególnych enzymów CYP450 jest różna, a glukuronidacja jest często zaburzona w mniejszym stopniu niż reakcje, w których pośredniczą izoenzymy CYP450 [10, 11].

W praktyce klinicznej powszechnie stosowana skala Child-Pugh jest narzędziem służącym do diagnozowania stopnia niewydolności wątroby, ale także do dostosowania dawkowania leku do stopnia jej uszkodzenia u pacjentów w stanie krytycznym. Warto zauważyć, że jedynymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi, dla których zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu C są metronidazol, tygocyklina i kaspofungina [40]. Niewydolność wątroby jest również związana ze zmniejszonym wytwarzaniem albuminy, co prowadzi do hipoproteinemii i jej konsekwencji opisanych wyżej. Metabolizm wątrobowy leków przeciwbakteryjnych, takich jak fluorochinolony i flukloksacylina, jest zmniejszony przy niewydolności wątroby. Dochodzi wówczas do znacznej redukcji klirensu tych leków (nawet o 90%) w wyniku spadku zdolności metabolicznej komórek wątroby i obniżonej eliminacji substancji leczniczych. W przypadku leków o wysokim współczynniku ekstrakcji ( $>0,7$ ) ich klirens wątrobowy zależy od wątrobowego przepływu krwi, dostarczającego leki do hepatocytów, zajmujących się ich metabolizmem [10, 11, 14]. W fazie hiperdynamicznej ciężkiego wstrząsu septycznego, przepływ krwi w wątrobie może być zwiększony. Nie jest jednak jasne, w jakim stopniu ten zwiększony przepływ krwi w wątrobie może zrekompensować zmniejszoną aktywność enzymów wątrobowych spowodowaną uszkodzeniem tego organu. W przypadku stosowania leków takich jak cyprofloksacyna, które są wydalone przez nerki, a także metabolizowane przez wątrobę, szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których zaburzenia czynności wątroby występują w przypadku ostrego uszkodzenia nerek [9]. Ponieważ wpływ dysfunkcji wątroby na eliminację leków przeciwdrobnoustrojowych jest trudny do oszacowania, zaleca się w tych przypadkach ordynowanie leków, które nie są eliminowane przez wątrobę. Jest to klinicznie istotne ze względu na potencjalną toksyczność substancji leczniczej.

#### **Zmienność w osiąganiu optymalnych celów terapeutycznych leków przeciwdrobnoustrojowych i praktyczne podejście do tego problemu**

Liczne zmiany patofizjologiczne i/lub wykonywane interwencje podczas hospitalizacji wywołują stany, które mogą powodować zwiększenie lub zmniejszenie stężenia leku u krytycznie chorych pacjentów. **Rycina 3** podsumowuje główne



**Rycina 3.** Przegląd zmian patofizjologicznych podczas przebiegu ciężkiej choroby u pacjentów krytycznie chorych i ich potencjalny wpływ na właściwości farmakokinetyczne leków przeciwdrobnoustrojowych. SIRS – zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej;  $V_d$  – objętość dystrybucji. Rycina zaadaptowana ze źródła [13].

**Figure 3.** Review of pathophysiological alterations during critical illness and their potential effect on pharmacokinetic properties of antimicrobial drugs. SIRS, systemic inflammatory response syndrome;  $V_d$ , volume of distribution. Figure adapted from the source [13].

czynniki przyczyniające się do tego kompleksu zdarzeń, który sprawia, że prognozowanie wyników PK i PD jest problematyczne w tej grupie chorych.

Czynniki, które przyczyniają się do zwiększonego stężenia leków przeciwdrobnoustrojowych obejmują niewydolność wątroby i nerek oraz zmniejszony narządowy przepływ krwi, chociaż ten ostatni jest na ogół zjawiskiem tymczasowym, przebiegającym z powodu wystąpienia wstrząsu. Natomiast czynnikami prowadzącymi do wzrostu  $V_d$  i ARC hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych, wywołujących obniżenie wartości stężeń w osoczu są: ciężkie zapalenie, obrzęki, drenaż pooperacyjny, krążenie pozaustrojowe oraz podawanie płynów i leków inotropowych. Zmiana w wiązaniu leków z białkami ma dwie konsekwencje. Hipoalbuminemia wynikająca z niewydolności wątroby (np. marskość wątroby) może prowadzić do podwyższonej frakcji wolnego leku i przejściowo wyższej ekspozycji. Jednak u pacjentów z marskością wątroby często występuje wodobrzusze zwiększające  $V_d$  hydrofilowych leków przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto, częściej u krytycznie chorych pacjentów, hipoalbuminemia może wynikać raczej z przecieku kapilarnego, proteiurii albo albuminurii. Jeden lub więcej z tych czynników może występować w różnym stopniu nasilenia i w zależności od ciężkości choroby, która z kolei może się zmieniać w czasie u pacjentów w stanie krytycznym np. codziennie lub nawet co godzinę u najcięższych chorych. W konsekwencji dochodzi do dużej zmienności w osiągnięciu istotnego celu terapeutycznego w grupie pacjentów w stanie krytycznym, jak szczególnie to wykazano w przypadku stosowania antybiotyków beta-laktamowych i wankomycyny [35]. Oceniając wskaźniki PK/PD leków przeciwdrobnoustrojowych, należy wziąć pod uwagę wybór optymalnego progu dawkowania. W międzynarodowym badaniu PK dotyczącym optymalizacji dawkowania antybiotyków beta-laktamowych przyjmowano dwa założenia wskaźników PK/PD, aby osiągnąć całkowitą eradykację drobnoustroju. W pierwszym zakładano, że stężenie antybiotyków powinno przekraczać  $4 \times \text{MIC}$  przez czas wynoszący 50% przedziału dawkowania ( $f \cdot \text{TC} > \text{MIC} = 50\% \tau$ ), a w drugim – 100% przedziału dawkowania ( $f \cdot \text{TC} > \text{MIC} = 100\% \tau$ ). Wyniki tych analiz wykazały, że pozytywną skuteczność mikrobiologiczną uzyskano odpowiednio u 49% i u 35% pacjentów (stężenia przekraczały  $4 \times$  wartość MIC przez czas wynoszący 50% lub 100% przedziału dawkowania) [41].

Aby poradzić sobie z dużą zmiennością stężeń leków u różnych pacjentów (po podaniu tej samej dawki), zaproponowano indywidualizację dawkowania i monitorowanie terapii pod

kontrolą stężenia (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM). Historycznie TDM był stosowany tylko w przypadku leków przeciwdrobnoustrojowych o wąskim oknie terapeutycznym i znacznym ryzyku toksyczności (np. antybiotyki aminoglikozydowe, wankomycyna), i uważano go za mniej przydatny w przypadku leków o szerokim indeksie terapeutycznym, takich jak antybiotyki beta-laktamowe [42]. Obecnie TDM oferuje sposób na przeciwdziałanie dużej zmienności PK, zwłaszcza między pacjentami w stanie krytycznym. Ponadto, TDM dotyczący leków przeciwdrobnoustrojowych umożliwi ukierunkowanie ich dawkowania na optymalną, terapeutyczną wartość u wszystkich pacjentów, niezależnie od ich stanu klinicznego. Takie postępowanie może znacznie poprawić odpowiedź kliniczną pacjentów i zminimalizować ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jednak pomimo pomyślnego wdrożenia programu monitorowania beta-laktamów w ramach TDM u pacjentów OIOM [39] w Polsce, pozostaje nadal kilka problemów do rozwiązania. Po pierwsze, przewaga sukcesu klinicznego jest udokumentowana jeszcze w sposób niewystarczający. Po drugie, wymagania techniczne i wiedza specjalistyczna pracowników medycznych nie są powszechnie dostępne w szpitalach. Po trzecie, możliwość TDM nie rozwiązuje problemu uzyskania najbardziej optymalnego celu PK/PD. Po czwarte, gdy brakuje określonego celu PK/PD, pozostaje niejasne, jak dostosować dawkę. Wreszcie, czas oznaczenia stężenia leków przeciwbakteryjnych musi zostać skrócony. Roberts i wsp. pokazali, że wyniki oznaczenia stężenia antybiotyku beta-laktamowego były dostępne w ciągu 12 godzin od pobrania próbki [39]. Można to osiągnąć z perspektywy laboratoryjnej, ale z klinicznego punktu widzenia jest to prawdopodobnie zbyt długi czas. W przypadku pacjentów ciężko chorych, pierwsze 48 godzin stanowi krytyczny czas w leczeniu przeciwinfekcyjnym, niezwykle ważny, w którym należy osiągnąć docelowe/terapeutyczne stężenie leku w surowicy. Szybkie i odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe, w ciągu pierwszych dwóch dni, ma kluczowe znaczenie dla poprawy stanu klinicznego, a nawet często także przeżycia chorego [2]. Aby w początkowej, empirycznej fazie terapii zwiększyć prawdopodobieństwo osiągnięcia założonego celu, można opracować farmakokinetyczne modele populacyjne do obliczania dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych. Modele te powinny uwzględniać stan wentylacji mechanicznej, kategorię diagnostyczną i filtrację kłębuszkową pacjenta [43]. Jednak i w takim opracowaniu modeli pojawiają się problemy. Czynność nerek jest kluczowym czynnikiem



i często jest szacowana albo na podstawie wzoru Cockcroft–Gault’a, albo innych równań określających funkcję nerek. Równania te oparte są na wartościach stężenia kreatyniny w surowicy i są słuszne w stosowaniu tylko u pacjentów ze stałą czynnością nerek. Jednak w kontekście pacjentów krytycznie chorych, z ostrym uszkodzeniem nerek, stężenia kreatyniny wykazują duże wahania i wymagane jest częste monitorowanie tej wartości, co wiąże się z dodatkowym nakładem pracy i czasu. Co więcej, inne czynniki wpływające na właściwości farmakokinetyczne leków, takie jak wpływ wycieku kapilarnego na  $V_d$  (np. we wstrząsie septycznym lub urazie operacyjnym), są znacznie trudniejsze do oszacowania, komplikując w ten sposób opracowanie odpowiednich modeli, które byłyby adekwatne do stosowania przy optymalizacji dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów krytycznie chorych.

## Podsumowanie

Dawkowanie leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów w stanie krytycznym jest problematyczne, ponieważ stężenia tych leków mogą ulegać znacznym wahaniom. Ryzyko wystąpienia subterapeutycznych stężeń jest wyższe niż ryzyko działań niepożądanych, szczególnie podczas stosowania wysokich dawek leków o właściwościach hydrofilowych. U pacjentów w krytycznym stanie choroby istnieje ryzyko przedawkowania w przypadku ostrej niewydolności wątroby lub silnie upośledzonej czynności nerek, którzy nie są objęci nerkową terapią zastępczą. Rozpoczynając leczenie przeciwdrobnoustrojowe u tych pacjentów, nawet w przypadku trwającej niewydolności nerek, z powodu nieefektywnego klirensu, wysokie stężenia mogą być kompensowane przez warunki powodujące tzw. „rozcieńczenie leku”, wynikające ze zwiększenia  $V_d$ . Z dostępnych danych literaturowych, dotyczących pacjentów w stanie krytycznym, jasno wynika, że zbyt niskie dawkowanie leków przeciwdrobnoustrojowych jest znacznie częstsze w praktyce niż przedawkowanie. Uzyskanie subterapeutycznego stężenia leków w osoczu pacjentów jest niekorzystne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ prowadzi do nieskutecznej eradykacji drobnoustrojów chorobotwórczych i braku poprawy klinicznej. Ponadto, zbyt niskie stężenia leków wywołują rozwój oporności wielolekowej drobnoustrojów, co stanowi problem nie tylko medyczny, ale i społeczno-ekonomiczny. Przewiduje się, że konsekwencje rozprzestrzeniania się oporności na leki będą odczuwalne na całym świecie. Dlatego stosowanie TDM w indywidualizacji dawkowania leków

przeciwbakteryjnych powinno stać się powszechnym postępowaniem, zwłaszcza w grupie pacjentów OIOM.

## Piśmiennictwo

- Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012; 141(5): 1327–1336.
- Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 5–13.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302: 2323–2329.
- Vandijck D, Decruyenaere JM, Blot SI. The value of sepsis definitions in daily ICU practice. *Acta Clin Belg*. 2006; 61: 220–226.
- Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2015; 43(9): 1907–1915.
- Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Bergh G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care*. 2002; 6: 1–18.
- Dimopoulos G, Koulenti D, Blot S, Sakr Y, Anzueto A, Spies C, Violan JS, Kett D, Armaganidis A, Martin C, Vincent JL. Critically ill elderly adults with infection: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care study. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61: 2065–2071.
- Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care*. 2009; 13: 214.
- Roberts JA, Joynt GM, Choi GY, Gomersall CD, Lipman J. How to optimize antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualized dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 39: 187–192.
- Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006; 22: 255–271.
- Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opin. Drug Metab Toxicol*. 2013; 9: 1067–1084.
- Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 1–16.
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient – Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 77(20): 3–11.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009; 37: 840–851.
- Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration–effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 3449–3451.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1–10.
- Niemiec PW, Allo MD, Miller CF. Effect of altered volume of distribution on aminoglycoside levels in patients in surgical intensive care. *Arch Surg*. 1987; 122: 207–212.
- Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care*. 1993; 21: 172–173.
- Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, Behle TF, Bordinhao RC, Wang J, Forrest A, Nation RL, Li J, Zavaseki AP. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 524–531.
- Gous A, Lipman J, Scribante J, Tshukutsoane S, Hon H, Pinder M, Mathivha R, Verhoef L, Stass H. Fluid shifts have no influence on ciprofloxacin pharmacokinetics in intensive care patients with intra-abdominal sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26: 50–55.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006; 333: 1044.
- Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52: 1–8.

23. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47: 421–429.
24. M. Uldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1771–1778.
25. Brink AJ, Richards GA, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33: 432–436.
26. Udy AA, J.M. Varghese JM, M. Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012; 142: 30–39.
27. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest.* 2003; 124: 1053–1059.
28. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1774–1781.
29. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 236–244.
30. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, De Backer D, Wittebole X, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010; 14: R53.
31. Conil JM, Georges B, de Lussy A, Khachman D, Seguin T, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, Houin G, Saivin S. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32: 505–510.
32. Holmes NE, Turnidge JD, Munchhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden PB, Johnson PD. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 1654–1663.
33. DeWaele JJ, Danneels I, Depuydt P, Decruyenaere J, Bourgeois M, Hoste E. Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41: 434–438.
34. Pea F, Poz D, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Which reliable pharmacodynamics breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 380–386.
35. Taccone FS, Laterre PF, T. Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010; 14: R126.
36. Korth-Bradley JM, Troy SM, Matschke K, Muralidharan G. Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52: 1379–1387.
37. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary?. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79: 77–84.
38. Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18: 460–471.
39. Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36: 332–339.
40. Perianez-Parraga L, Martinez-Lopez I, Ventayol-Bosch P, Puigventos-Latorre F, Delgado-Sanchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 104: 165–184.
41. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1072–1083.
42. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Ann Intensive Care.* 2012; 2: 35.
43. Couffignal C, Pajot O, Laouenan C, Burdet C, Foucrier A, Wolff M, Armand-Lefevre L, Mentre F, Massias L. Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia and evaluation of dosage regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78: 1022–1034.